Année 1974 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Claude PHELINE

NE LE 26 DECEMBRE 1945 A FONTAINEBLEAU (SEINE ET MARNE)

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

Presentée et soutenue publiquement le *1974*

LE GLUCAGON EN REANIMATION

ETUDE CRITIQUE DE SON EMPLOI

PRESIDENT : MONSIEUR VIC-DUPONT, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1974 *N°*

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

XAVIER BICHAT

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Claude PHELINE

NE LE 26 DECEMBRE 1945 A FONTAINEBLEAU (SEINE ET MARNE)

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

Presentée et soutenue publiquement le 1974

LE GLUCAGON EN REANIMATION

ETUDE CRITIQUE DE SON EMPLOI

PRESIDENT : MONSIEUR VIC-DUPONT, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

pour la patience qu'ils m'ont témoigné et les sacrifices qu'ils ont consentis.

A mes frères et soeur

En témoignage de toute mon affection.

Affectueusement à mon oncle Christian PHELINE et à sa femme

pour l'aide qu'ils m'ont témoigné tout au long de mes études de médecine.

Très affectueusement aussi à Marianne et à François ARENE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0041

A Monsieur le Professeur VIC-DUPONT

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé ASSAN

qui a bien voulu me confier ce sujet de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma très grande reconnaissance pour l'amitié et pour l'aide qu'il m'a témoigné tout au long de ce travail.

Au Docteur René TOSTAIN

sans lequel cette thèse n'aurait pu être écrite,
qu'il trouve ici l'expression de toute mon estime.

LE GLUCAGON EN REANIMATION

ETUDE CRITIQUE DE SON EMPLOI

I N T R O D U C T I O N

Le glucagon est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules Alpha 2 du pancréas endocrine. Son existence est connue depuis 1925. Sa propriété principale, la mieux connue depuis cette date, est son pouvoir hyperglycémiant. Depuis une dizaine d'années la connaissance de la physiologie du glucagon s'est considérablement précisée, tant en ce qui concerne les propriétés physiologiques et pharmacologiques du glucagon, que en ce qui concerne les facteurs de sécrétion du glucagon endogène. Parmi les propriétés du glucagon, le pouvoir hyperglycémiant, qui est sa propriété la plus anciennement connue, et la plus évidente, est en rapport non seulement avec une activation de la glycogénolyse hépatique, mais aussi avec une stimulation de la gluconéogénèse hépatique à partir des amino-acides et du lactate. D'autres propriétés physiologiques bien démontrées au moins pour les doses pharmacologiques de glucagon exogène, administrées dans des conditions médicales ou expérimentales, sont apparues: une stimulation de la lipolyse au niveau des adipocytes, responsable d'une élévation des acides gras libres et du glycérol libre dans le plasma; une stimulation de l'insulinosécrétion en particulier, mais aussi stimulation de la sécrétion de catécholamine dans la médullo-surrénale, de corticoïdes dans la corticosurrénale, de thyrocalcitonine dans les cellules para-folliculaires thyroïdiennes. En ce qui concerne les facteurs de sécrétion du glucagon endogène, ils ont été considérablement précisés grace au dosage radio-immunologique de l'hormone in vivo et dans des dispositifs expérimentaux in vitro.

La diminution de la glycémie était de façon prévisible l'un des facteurs de stimulation principaux,de fait la création d'une hypoglycémie insulinique, est un facteur de sécrétion du glucagon. Mais il en est bien d'autres : la carence d'utilisation du glucose telle qu'elle est réalisée dans le diabète sucré, l'administration d'amino-acides, l'administration de catécholamines ou la stimulation des nerfs sympatiques du pancréas. La multiplicité des facteurs de sécrétion du glucagon paraît pouvoir être regroupée actuellement en quelques situations physiologiques ou physiopathologiques simples : la carence aiguë en carburant énergétique (hypoglycémie, carence d'utilisation en glucose, diminution aiguë des acides gras libres), l'augmentation aiguë des besoins en glucose (exercice musculaire intense, gestation, période néonatale), les agressions aiguës et les situations cataboliques (intervention chirurgicale, brûlures graves, réfrigération) sont les conditions principales où une hypersécrétion de glucagon est retrouvée en clinique humaine.

De même que les corticoïdes ont été décrits comme les hormones du stress physiologiquement sécrétées en situation d'agression, puis utilisées à doses pharmacologiques pour améliorer la condition clinique lors des agressions, il était légitime de se demander si l'administration de fortes doses de glucagon exogène ne constituait pas une arme thérapeutique pour la réanimation de certains malades en situation sévère.

Dans le présent travail, après avoir rappelé les bases physiologiques sur lesquelles repose logiquement l'utilisation du glucagon en médecine, nous ferons l'analyse critique de l'utilisation du glucagon en réanimation. Nous précisons toutefois que nous nous sommes limités à une étude seulement biographique. Il paraît légitime de conclure de cette analyse que le glucagon reste l'arme thérapeutique de choix pour les hypoglycémies aiguës graves en particulier celles survenant chez les diabétiques traités. Un autre

domaine beaucoup plus restreint ou l'utilisation du glucagon est légitime et efficace, est le traitement au long cours de certaines glycogénoses survenant chez l'enfant.

En ce qui concerne l'emploi du glucagon en réanimation, une impression relativement décevante se dégage de l'analyse des nombreux travaux publiés ces dernières années : même employé à doses massives, le glucagon est peu efficace dans le traitement des asystolies dites réfractaires, il peut aider à franchir un cap par contre dans les chocs cardiogéniques après infarctus du myocarde, dans certaines intoxications aiguës myocardique par la Digitaline, les agents Béta bloqueurs ou la Quinidine ; il peut aider à la restauration d'une condition hemodynamique satisfaisante au décours de la chirurgie à coeur ouvert avec circulation extracorporelle.

BASES PHYSIOLOGIQUES DE L'EMPLOI DU GLUCAGON EN MEDECINE

I. LES PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DU GLUCAGON.

Le glucagon est une hormone : hyperglycémiante, lipolytique, stimulant le catabolisme protéique.

A. Le pouvoir hyperglycémiant du glucagon :

1°) Stimulation de la glycogénolyse hépatique :

Le glycogène hépatique est l'une des formes de stockage des carburants énergétiques de l'organisme. Chez l'homme adulte normal, il représente à peu près 10 % du poids de l'organe (100 à 150gr). Il est constitué de macromolécule ramifiées dont les unités élémentaires osidiques sont unis par des liaisons 1-4 prédominantes et aux points d'embranchements des ramifications des liaisons 1-6. Les liaisons 1-6 sont rompues par une amylo 1-6 glucosidase (enzyme débranchant) qui n'est pas hormono-dépendante. Les liaisons 1-4, les plus nombreuses, sont rompues par une phosphorylase qui est au contraire hormono-dépendante. La figure 1 schématise la conception actuelle de l'activation de la phosphorylase sur l'AMPcyclique : l'hormone glycogénolytique, en l'occurence le glucagon, se fixe à la surface extérieure de la membrane de l'hépatocyte (récepteur hormonal) figure 2. Il est vraisemblable que cette fixation est assurée par des configurations spatiales complémentaires entre la molécule de glucagom et le récepteur membranaire. Dans la molécule de glucagon, la partie de la molécule indispensable pour la fixation à l'hépatocyte a pu être précisé par SUNBY : c'est l'extrémité N-terminale qui est responsable ; cette extrémité a une configuration hélicoïdale, elle est constituée d'amino-acides hydrophobes. La liaison de la molécule de

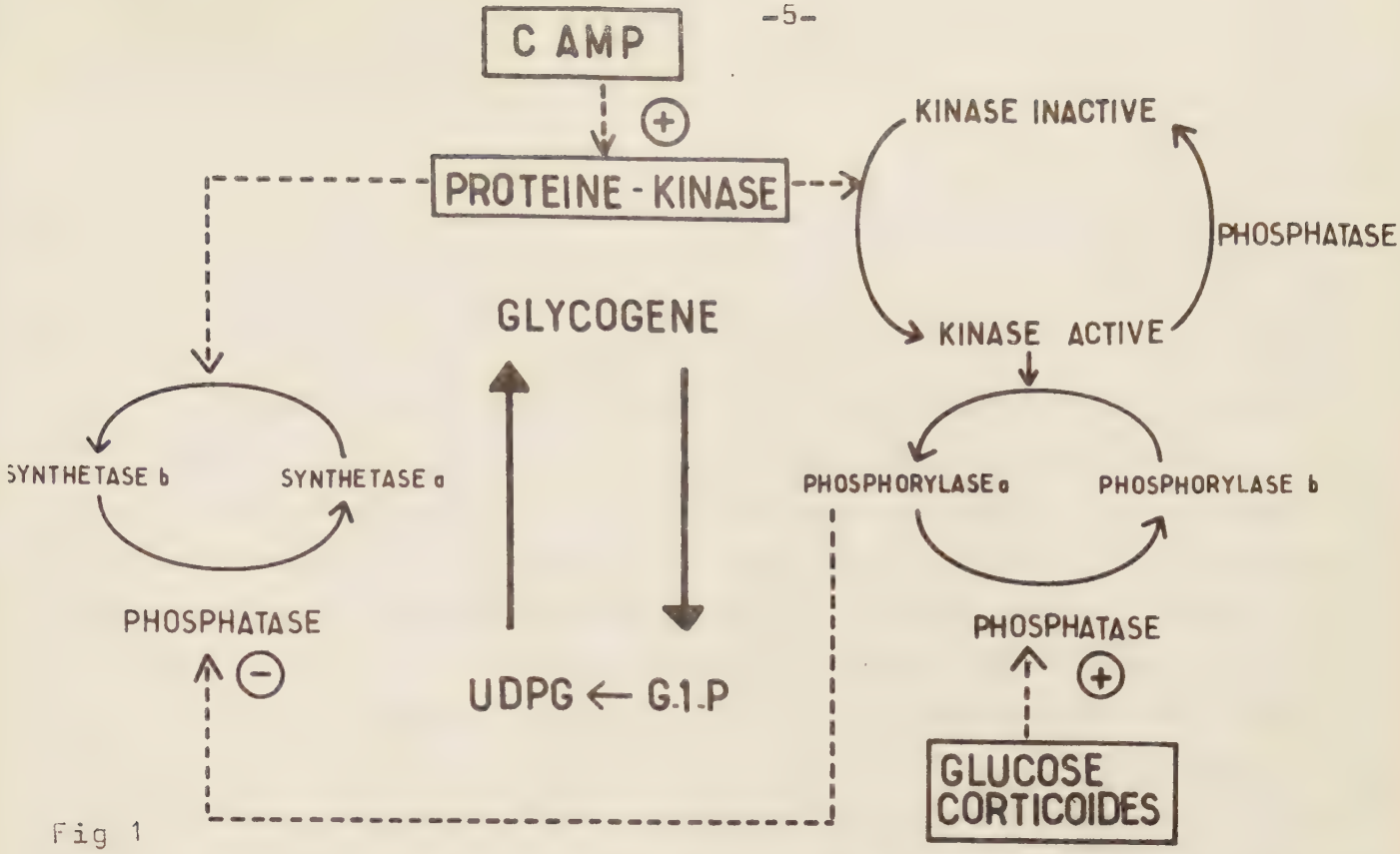

Fig 1

REGULATION DU METABOLISME DU GLYCOGENE DANS LE FOIE (HERS et al 1970)

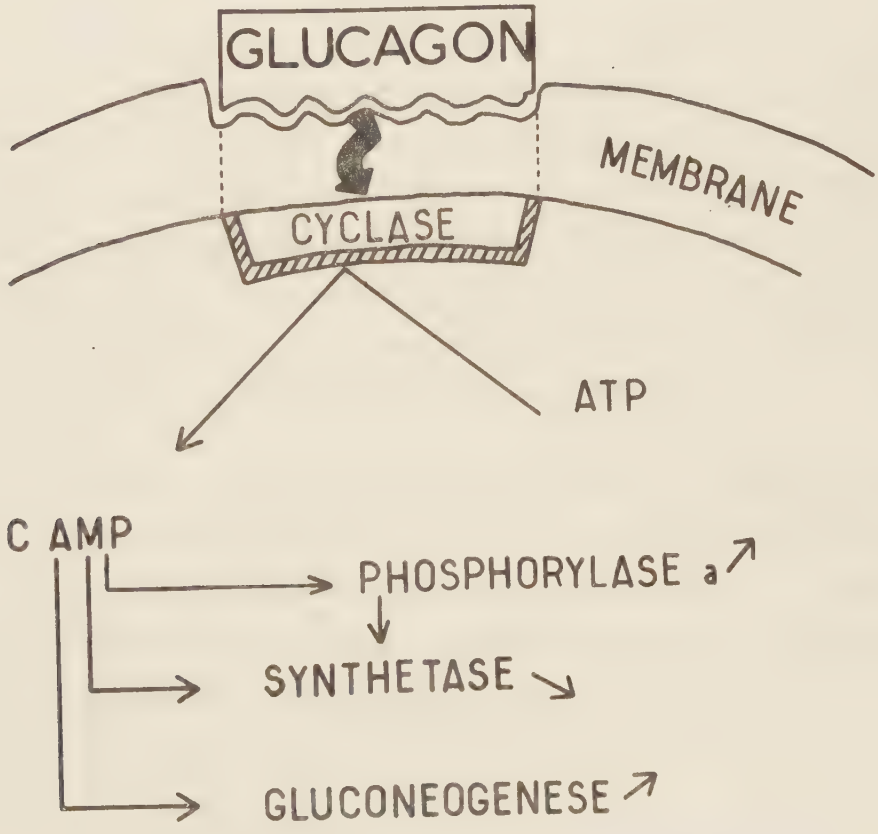

Figure 2 : Le glucagon fixé à la membrane cellulaire
active la cyclase et l' AMP cyclique formé,
active la phosphorylase,
inactive la synthétase et stimule la néogluesneogénèse.

glucagon à l'hépatocyte est suivi par un relai actuellement mal connu dit "transducteur", d'une activation de l'adényl cyclage située sur la face profonde, intérieure de la membrane hépatocytaire.

Il a pu être démontré que l'amino-acide carboxyl terminal de la molécule de glucagon est indispensable à cette activation catalytique. L'adényl cyclase de l'hépatocyte assure la cyclisation de l'A.T.P. en 3' 5' AMP cyclique. L'AMP cyclique est le second messager, véritable hormone intracellulaire. L'augmentation du taux d'AMP cyclique dans l'hépatocyte précède l'activation de la phosphorylase, et la glycogénolyse, d'une dizaine de minutes (SUTHERLAND). Il semble que l'activation d'une protéine-kinase soit l'intermédiaire entre l'AMP cyclique et l'activation de la phosphorylase. Sous l'influence de cette protéine-kinase, la phosphorylase inactive est transformée en phosphorylase active, seule capable de rompre les liaisons osidiques 1-4.

La description du système de l'AMP cyclique, la précision des corrélations temporelles et des corrélations quantitatives unissant le taux d'AMP cyclique, l'activation de la phosphorylase, la libération du glucose, ont valu à SUTHERLAND le prix nobel en 1970. La description des récepteurs hépatocytaires du glucagon et la transduction du message à la face profonde de la cellule ont fait l'objet d'études brillantes des dernières années de la part de RODRELL, CUATRECUASAS, de ROTH et FREYCHET, de BIRNBAUMER.

Le glucagon n'est pas la seule hormone capable d'activer la glycogénolyse hépatique. L'adrénaline est également glycogénolytique sur le foie, mais à concentrations moléculaires comparables, le glucagon apparait-il actuellement comme l'hormone glycogénolytique par excellence au niveau du foie.

La glycogénolyse musculaire n'est pas sensible à l'action du glucagon, sauf en ce qui concerne le glycogène myocardique. Au niveau du muscle strié squelettique seules les catécholamines sont capables parmi les hormones, d'activer la glycogénolyse : celle-ci ne conduit pas à la libération de glucose libre dans le sang, faute de glucose 6 phosphatase dans le muscle, mais soit à une glycolyse locale intracellulaire, soit à la libération de lactate aisément diffusible dans le plasma.

2°) Activation de la gluconéogénèse hépatique par le glucagon :

La figure 3 représente les voies de la gluconéogénèse hépatique à partir des amino-acides et du lactate. Les amino-acides sont tout d'abord activement captés par la membrane de l'hépatocyte, puis désaminés par une transaminase, et entrent alors dans la gluconéogénèse soit au niveau du pyruvate (pour l'alanine), soit directement au niveau des acides du cycle de Krebs (pour l'ac. glutamique, l'ac. aspartique etc...) seule, la sérine entre dans la gluconéogénèse beaucoup plus haut, au-dessus du phosphoénol pyruvate. Le lactate qui a pénétré librement à l'intérieur de l'hépatocyte est transformé en pyruvate. Ainsi, la plupart des substrats de la gluconéogénèse doivent remonter du pyruvate au phosphoénol pyruvate et comme la remontée directe se heurte à une barrière thermodynamique, une voie détournée est nécessaire : le pyruvate doit pénétrer dans la mitochondrie, être transformé dans la mitochondrie en oxalo-acétate, puis en citrate ; celui-ci ressort de la mitochondrie dans le cytosol, et se retransforme en oxalo-acétate. Le passage de l'oxalo-acétate au phosphoénol pyruvate est le niveau limitant de la glyconéogénèse : il est activé par la phosphoénol-pyruvate-carboxy-kinase (ou PEPCK) enzyme clé de la néoglucogénèse sur laquelle s'exerce les régulations hormonales. Au-delà du phosphoénol pyruvate, la remontée anabolique vers le glucose n'est pas hormono-dépendante et s'effectue librement en fonction de la concentration des substrats.

Il est à remarquer que la néoglucogénèse est un processus anabolique, endothermique, couteux en énergie : celle-ci est fournie à l'hépatocyte par l'oxydation partielle des acides gras libres en corps cétoniques. Ainsi la gluconéogénèse et la cétogénèse, toutes deux, surviennent au moment du jeûne ou dans les conditions cataboliques aiguës, et sont complémentaires du point de vue énergétique.

La stimulation de la gluconéogénèse par le glucagon s'effectue par des impacts multiples : le glucagon stimule le transport des amino-acides à l'intérieur des hépatocytes ; la diminution du taux plasmatique des amino-acides après injection de glucagon en est la manifestation la plus aisée à recueillir (BROMER, LANDAU et LUGHIBIL).

La captation des amino-acides glucoformateurs sous l'influence du glucagon, introduit dans le circuit, a pu être retrouvée sur dispositif de foie isolé perfusé (EXTON). Bien plus, cette captation s'exerce non seulement pour les amino-acides naturels glucoformateurs, mais éventuellement pour des amino-acides artificiels qui peuvent être transportés dans les cellules sans être ultérieurement métabolisés, tels que l'acide amino-butyrique.

La transformation en glucose des amino-acides ainsi captés dans l'hépatocyte sous l'influence du glucagon est à son tour stimulé par le glucagon : l'activation de certaines transaminases sous l'influence du glucagon a pu être démontrée. Surtout la PEPCK, véritable enzyme régulatrice de la gluconéogénèse, est activée par le glucagon. Cette activation est assurée par l'augmentation du taux d'AMPcyclique intracellulaire (EXTON).

D'autres hormones interviennent dans la régulation de la gluconéogénèse : le cortisol, hormone stéroïdienne, pénétrant à

l'intérieur même des hépatocytes et du noyau de ceux-ci, semble stimuler au moins dans certaines espèces la synthèse de PEPCK : ainsi paraît s'expliquer l'effet "permissif" exercé par les corticoïdes sur la gluconéogénèse.

L'insuline exerce les effets opposés à celui du glucagon sur la gluconéogénèse, comme d'ailleurs sur la glycogénolyse, par un mécanisme exactement symétrique en diminuant le taux d'AMP-cyclique intracellulaire. Ainsi le débit sus-hépatique de glucose assuré par la glycogénolyse et par la gluconéogénèse est, en fait, regulé par le rapport des concentrations d'insuline et de glucagon plutôt que par la concentration d'une seule de ces deux hormones (UNGER).

L'importance du glucagon endogène comme hormone réglant le débit sus-hépatique de glucose est attestée en médecine par les hypoglycémies graves survenant chez les sujets hypoglucagonémiques (COHEN 1970) par la sensibilité accrue à l'insuline des diabétiques pancréatectomisés ou atteint de pancréatopathie calcifiante, par rapport aux diabétiques génétiques (ASSAN 1973). Les hypoglycémies plus profondes et l'absence de sécrétion de glucagon dans ces situations sont illustrées par la figure 4. Expérimentalement, l'injection d'un serum antiglucagon suffisamment avide, permet de neutraliser le glucagon circulant et d'induire une hypoglycémie aiguë chez la souris (GREY et FROMMAN).

La stimulation de la gluconéogénèse par le glucagon est démontrée exclusivement pour le foie. La gluconéogénèse rénale peut être stimulée par l'AMPcyclique exogène : des arguments indirects laissent supposer que le glucagon pourrait, par l'intermédiaire de l'AMPcyclique stimuler aussi la glyconéogénèse rénale, mais cette notion reste actuellement strictement spéculative.

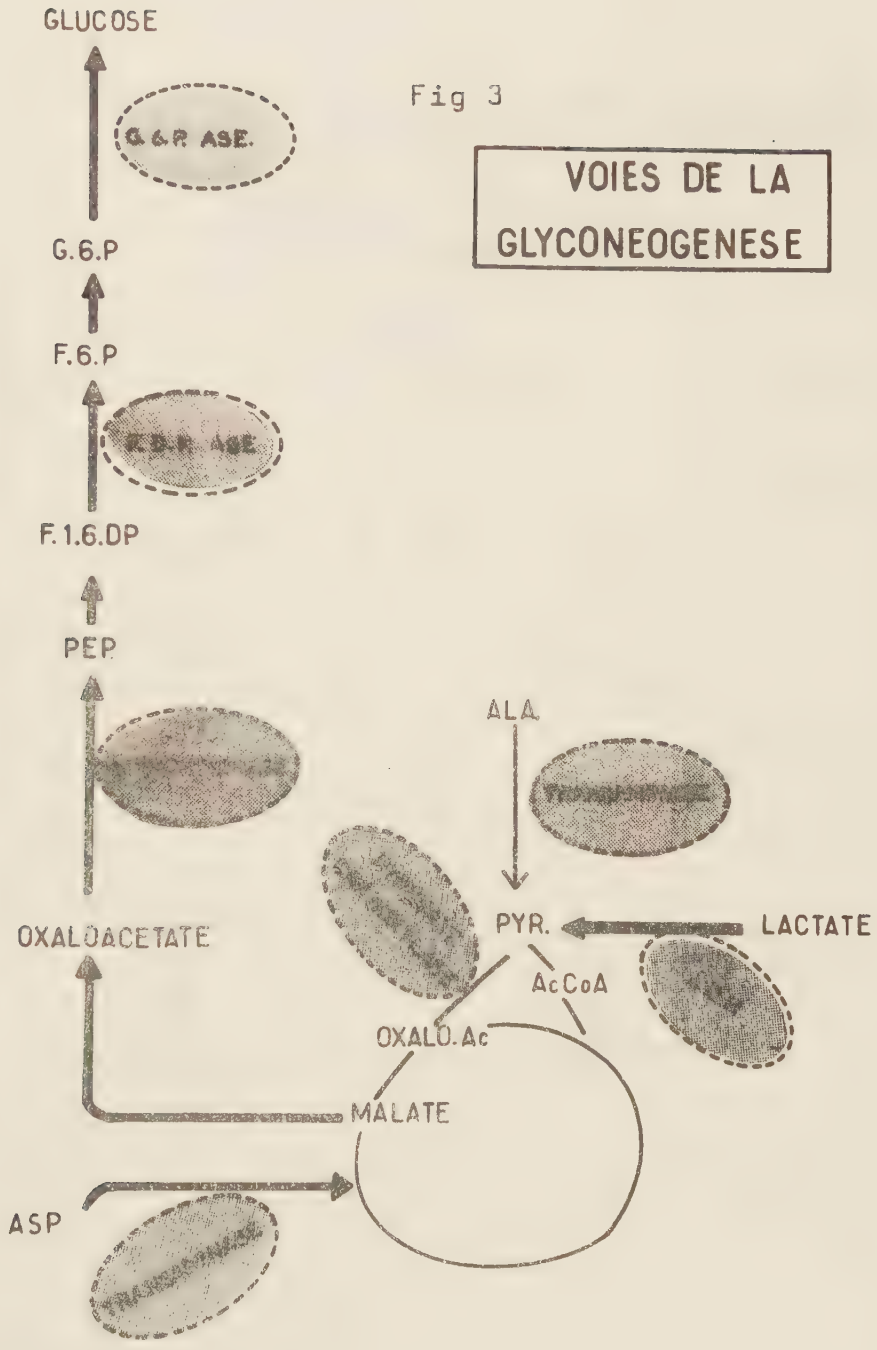

Fig 3

VOIES DE LA GLYCONEOGENESE

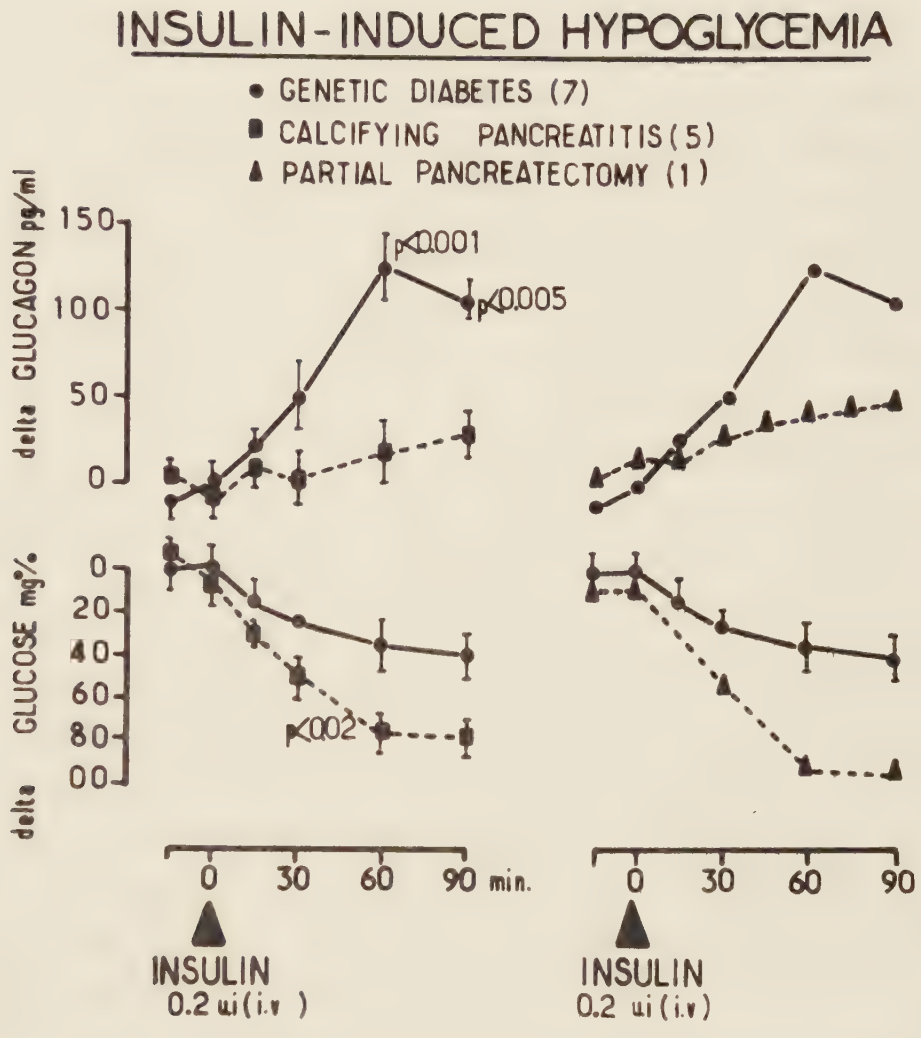

Fig 4 : Hypoglycémies induites par l'insuline.

B. Effet lipolytique du glucagon :

Dans des conditions expérimentales, sur du tissu adipeux incubé in vitro, l'adjonction de glucagon stimule la lipolyse. Cet effet est beaucoup plus difficile à mettre en évidence in vivo car dans ces conditions, d'autres actions du glucagon sur l'organisme entier tend à diminuer la lipolyse : effet hyperglycémiant et insulino-sécrétion.

La stimulation de la lipolyse par le glucagon s'effectue selon un mécanisme très semblable à celui de l'activation de la glycogénolyse. Ce mécanisme est représenté dans la figure 5. La fixation du glucagon sur son récepteur spécifique à la surface de la membrane adipocytaire est suivi d'une activation de l'AMPcyclique à la face profonde de la membrane cellulaire. La synthèse accrue d'AMPcyclique, vraisemblablement par l'intermédiaire d'une protéine-kinase, transforme la lipase inactive en lipase active. Celle-ci hydrolyse les triglycérides stockés dans l'adipocyte en acides gras libres et glycérol libre. Le glycérol libre diffuse hors de la cellule et ne peut être réutilisé localement (faute de glycérol-kinase); les acides gras libres sont libérés dans le milieu extra-cellulaire ou éventuellement réestérifiés sur place. Il a pu être démontré que des molécules peptidiques représentant seulement partiellement les molécules de glucagon ont un pouvoir lipolytique : il en est ainsi pour le fragment comprenant les 23 premiers amino-acides du glucagon, aussi bien in vivo chez l'homme (ASSAN, SLUSHER 1972) que in vitro sur tissu adipeux de rat (GUY-GRAND et ASSAN 1973).

Le pouvoir lipolytique du glucagon est vraisemblablement négligeable pour les concentrations physiologiques du glucagon endogène dans le sang périphérique. Lorsque de fortes doses de glucagon exogène sont injectées chez l'homme, ce pouvoir lipolytique se marque essentiellement par l'élévation du glycérol libre, les

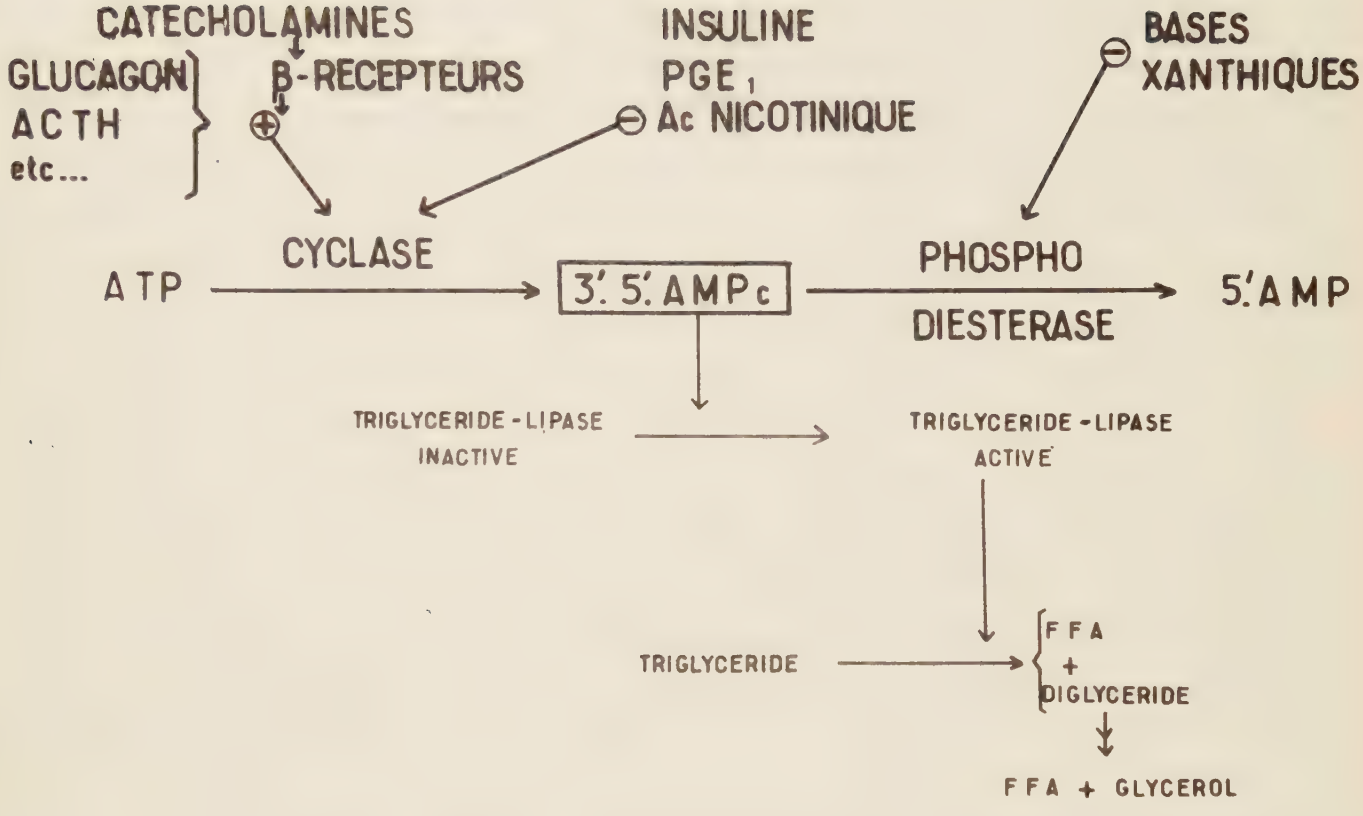

Fig 5 : Stimulation de la lipolyse par le glucagon

acides gras libres étant eux immédiatement réestérifiés par l'insuline (dont la sécrétion est elle-même stimulée par le glucagon). Chez le sujet diabétique pancréato-privé, cette action lipolytique du glucagon exogène à doses pharmacologiques pourrait être plus évidente et se manifester également sur la concentration en acides gras libres du plasma.

C. Action du glucagon sur le métabolisme protéique :

Un effet catabolique sur les protéines est bien connu pour le glucagon administré à fortes doses depuis plusieurs années. C'est ainsi qu'une augmentation de l'azoturie avait été observée chez les patients porteurs d'arthrite rhumatoïde et soumis à des tentatives thérapeutiques par le glucagon à fortes doses. Cet effet catabolique a connu un regain d'intérêt ces dernières années depuis qu'on sait d'une part, l'importance des amino-acides comme carburants énergétiques dans le jeûne, dans le diabète, et dans les situations cataboliques graves (CAHILL) et depuis qu'est apparu l'hyperglucagonémie présente dans le coma diabètique (ASSAN 1968) le diabète même non acido-cétosique (UNGER 1970 à 1973) et les agressions graves, médicales ou chirurgicales (UNGER 1973). Les stimulations par le glucagon de la transformation des amino-acides circulants en néoglucose au niveau du foie est certainement le principal facteur de catabolisme protidique.

Il est possible qu'un effet direct musculaire du glucagon soit également présent (MARLISS 1972) cette action n'est pas actuellement strictement démontrée. De fait, n pratique l'administration de glucagon exogène réalisant les concentrations dans le plasma, comparable à celle qui existe chez les diabètiques et dans les maladies graves suivie d'une augmentation importante de l'azoturie. L'importance en pathologie du catabolisme protidique ainsi réalisé a été souligné en particulier par CAHILL : Il est

possible de freiner la sécrétion exagérée de glucagon endogène chez ces malades graves par l'administration régulière de sérum glucosé associé à de faibles doses d'insuline. Il s'agit là d'une arme thérapeutique largement employée de façon empirique en réanimation depuis plusieurs années et qui montre dans la freination de l'hyperglucagonémie, l'un de ses supports théoriques.

D. Stimulation de l'insulinosécrétion :

Une insulinosécrétion précoce (dans les 2mns suivant l'injection) est également induite par le glucagon exogène. Cette insulinosécrétion précède l'hyperglycémie induite par le glucagon sur l'organisme entier ; cette insulinosécrétion est retrouvée in vitro sur des pancréas soumis à une concentration glucosée constante : il s'agit d'un effet direct du glucagon sur la cellule Béta langherhangienne. De nombreux travaux récents ont démontré l'importance du système de l'adényl-cyclase dans la cellule langherhangienne pour l'insulinosécrétion. L'adjonction de glucagon a pour résultat une stimulation de la cyclase Béta langherhangienne.

Dans des conditions physiologiques normales il est vraisemblable que le glucagon endogène n'intervient pas le plus souvent dans l'insulinosécrétion étant donné que la sécrétion de glucagon est freinée par l'abondance en glucose alors que cette condition est précisement celle qui stimule l'insulinosécrétion. Dans une seule situation physiologique peut-être, le glucagon endogène intervient-il pour contribuer à augmenter l'insulinosécrétion après les repas protéiques : en effet, après un repas protéique, l'augmentation de l'amino-acidémie et la pancréozymine circulante libérée sous l'influence du repas protéique stimule la cellule Alpha2 et le glucagon ainsi sécrété contribue à la stimulation des cellules Béta langherhangiennes.

Dans des conditions expérimentales ou en médecine lorsque de fortes doses de glucagon sont administrées à un sujet dont le système insulino-sécréteur est intact, l'adjonction de glucagon a pour résultat d'augmenter l'insulinémie et par conséquent, de favoriser la captation et l'utilisation du glucose circulant. De façon caricaturale, on pourrait dire que l'administration d'une forte dose de glucagon à un malade non diabètique revient à lui administrer de façon détournée et onéreuse de l'insuline et du glucose.

E. Stimulation d'autres sécrétions endocrines :

De façon au moins expérimentale, l'administration de glucagon exogène induit une sécrétion de catécholamines, de cortisol, d'hormone somatotrope, de thyrocalcitonine, d'hormone thyroïdienne. Ces propriétés ont été utilisées comme épreuves diagnostiques : pour l'exploration de la sécrétion d'hormone somatotrope chez l'enfant, pour l'exploration des sujets suspectés de phéochromocytomes. Il est possible que les effets bénéfiques parfois observés dans le choc après administration de glucagon soient en rapport pour une faible part avec l'augmentation de sécrétion de cortisol. Il est possible que le faible effet hypocalcémiant du glucagon soit en rapport avec la libération de thyrocalcitonine. Dans l'ensemble, ces effets paraîssent assez secondaires à côté des propriétés principales du glucagon : hyperglycémie, lipolyse et catabolisme protidique.

F. Démonstration expérimentale et clinique des effets cardiaques du glucagon :

La multiplicité des systèmes expérimentaux et cliniques exploités, la variété des doses et des types d'administration, la possibilité d'effets différents sur myocarde sain et malade, obligent à distinguer les résultats de l'expérimentation animale et les effets cliniques chez l'homme.

1) Etude expérimentale de l'effet inotrope positif :

Le renforcement de la vigueur de la contraction myocardique a été démontré sur préparation coeur-poumon (FARAH et TUTLE, 1960) et sur oreillette isolée de chien, de chat, de cobaye (mais non de lapin). Le même effet a été obtenu par l'injection de glucagon dans l'artère coronaire gauche (REGAN 1961) ou l'artère du noeud sinusal (WHITEHOUSE 1966) , sur muscle papillaire isolé de chien (LUCCHESI 1968) ou de chat (GLICK 1968). Il n'est pas aboli par un pré-traitement à la réserpine (qui épuise les réserves en catécholamines du myocarde), ni par l'administration d'un B-bloquant tel le propanolol (des effets discordants avaient été obtenus avec un autre B-bloquant, le D.C.I., mais en fait, ils étaient imputables à d'autres propriétés pharmacologiques propres à cet agent).

L'effet cardiotonique du glucagon peut s'additionner à celui de l'ouabaïne ; il est plus net sur l'animal anesthésié par le pentothal que par l'uréthane ou d'autres anesthésiants ; l'effet inotrope du glucagon est moins net sur myocarde malade (asystolie expérimentale induite par une sténose de l'artère pulmonaire chez le chat) à la différence de ce qui se passe pour la noradrénaline. (GOLD 1970)

2) Démonstration expérimentale de l'action chronotrope positive:

Le glucagon supprime les effets de retardement induits par le propanolol sur la période réfractaire, sur le temps de conduction auriculo-ventriculaire (WHITSITT et LUCCHESI, 1968). Le temps de conduction auriculo-ventriculaire est également raccourci dans le cas d'entraînement électrosystolique par une stimulation endo-auriculaire chez le chien (STEINER, 1969). La conduction auriculo-ventriculaire est également améliorée par le glucagon lorsqu'un bloc auriculo-ventriculaire expérimental est crée par formolisation ou écrasement du faisceau de His (ceci même sous traitement par le

propanolol), et sans qu'il y ait accroissement de l'automatisme myocardique ventriculaire (STEINER 1969, LUCCHESI 1969). Les altérations électro-physiologiques induites par la quinidine sont corrigées par le glucagon (STEWART, 1969).

3) L'effet antiarythmique expérimental du glucagon :

L'arythmie induite par la digitalisation à dose toxique ou l'ouabaïne chez le chien est corrigée dans les trois quart des cas (COHN, PARMLEY, 1968). Curieusement, l'hypokaliémie induite par le glucagon ne semble pas favoriser les extrasystoles et les troubles rythmiques chez l'animal intoxiqué par la digitaline.

4) Observations chez l'homme à l'occasion de cathétérismes :

A l'occasion de cathétérismes cardiaques pratiqués lors de l'étude pré-opératoire des valvulopathies, il a été constaté, après administration de glucagon, une légère accélération des battements cardiaques, une augmentation du débit ventriculaire gauche de l'ordre de 20 à 30 %, une diminution de la pression télédiastolique dans le ventricule droit sans modification significative de la pression télédiastolique dans les cavités gauches.

L'action inotrope positive du glucagon est un peu moins marquée, à posologie proportionnelle, chez l'homme que chez le chien: des doses de 3 à 5 mg ont été employées habituellement chez l'homme. L'administration de doses très fortes (jusqu'à 40 mg) n'entraînent presque jamais de perturbation rythmique, ce qui confère au glucagon une grande sécurité d'emploi par rapport aux catécholamines ou à la digitaline.

L'effet inotrope positif a été confirmé chez les sujets porteurs d'un pace-maker à fréquence fixe, tout au moins au repos mais non à l'effort (ASHLEY 1970).

EFFET INOTROPE	EFFET CHRONOTROPE	EFFET EXTRASYSTOLIQUE	INFLUENCE DES B. BLOQUANTS	AUTEURS	DIVERS
+	+		0	GLICK. 1968	Muscle papillaire
	+		↘ incomplet	WITHLHOUSE. 1966	coeur isolé
+	+		↘ incomplet	FARAH. 1960	coeur isolé
+	+		0	SPILKER. 1970	coeur isolé
+	+	+	0	WHITSITT. 1968	chien infarctus expérim.
+			0	STEINER. 1969	chien infarctus expérim.
+			0	ROWE. 1970	chien 50 µg / kg
+ 50 %	+ 35 %		0	MOIR. 1970	coeur isolé 50 µg / kg
+	+			LINDHART. 1968	8 humains (cathé.) 3 mg
+	+			PARKLEY. 1968	11 humains (cathé.) 5 mg
+	+			MURTAGH. 1970	29 humains (cathé.) 2 - 5 mg
+	+	+		WILLIAMS. 1970	13 humains (cathé.)
+		+		LUDERITZ. 1970	
+	+	+	0	KATZ. 1969	chats : halothane 50 µg/ kg
+	+	+		HURWUITZ. 1971	chien. Bloc A.V. expérim.
+	+	+++ 100 % si hypok.		EINZIG. 1971	chien. tachycardie ventric. expérim. (onabaïne + hypok.)

TABLEAU I. ACTION DU GLUCAGON SUR LE MYOCARDE

Les résultats des principaux travaux expérimentaux et cliniques sur les effets proprement cardiaques du glucanon sont rassemblés dans le tableau I.

5) Effets du glucagon sur le métabolisme myocardique et la circulation coronaire :

Chez le chien, la glucagon induit une augmentation du quotient respiratoire interprétée comme la traduction d'une oxydation préférentielle du glucagon plutôt que des acides gras libres; l'extraction du glucose est accrue, non celle des acides gras libres ; la production nette de lactate par le myocarde est accrue (REGAN, 1961). Le flux sanguin coronaire a été trouvé le plus souvent augmenté : toutefois, cette augmentation est tout juste équivalente à l'augmentation de la consommation d'oxygène, si bien que certains se demandent si cette augmentation du débit coronaire est un fait premier ou simplement la conséquence de l'augmentation de travail imposé au coeur et de l'augmentation de la consommation d'oxygène (par le jeu d'une autorégulation locale de la vasomotricité). De façon plus détaillée, sur coeur isolé perfusé de chien, les coronaires étant perfusées à débit constant, le glucagon induit une diminution des résistances d'environ 22 % (MOIR, 1970). De même ROWE, chez le chien, observe une augmentation du flux sanguin coronaire de l'ordre de 33 %, mais l'augmentation de consommation d'oxygène concomitante est de 68 %. Chez le chien à thorax ouvert, l'injection du glucagon induit une augmentation du flux coronaire (assuré par une méthode électromagnétique), de l'ordre de 114 %, mais la consommation d'oxygène s'est élevée dans le même temps de 13 %.

Chez l'homme, le flux sanguin coronaire étant évalué par le xénon, ou le résidium radioactif, l'augmentation du flux induit par le glucagon est de 31 % quand la consommation d'oxygène est augmentée de 29 % (GOLDSCHLAGER, 1969).

La réponse à la question de l'effet direct du glucagon sur le flux coronaire est évidemment décisive en ce qui concerne les athéromateux à troncs coronaires relativement inextensibles.

G. Effets du glucagon sur la circulation systémique :

Le glucagon augmente le flux sanguin hépatique chez le chien et chez l'homme de même que le flux sanguin mésentérique et rénal (ROWE, 1970). Quelques observations discordantes plaident pour une hypertension systémique avec augmentation des résistances périphériques (LEFEBVRE, 1968) : il semble qu'on ait observé une réponse diphasique avec dans un premier temps, diminution des résistances par l'effet direct du glucagon et, secondairement, une vasoconstriction à la décharge de catécholamines (tableau II).

L'administration de glucagon dans une seule artère rénale (le rein controlatéral servant de témoin) a été suivie d'une augmentation significative de la fraction de filtration et de la filtration glomérulaire, d'une augmentation marquée de la diurèse sodée et de l'excrétion de chlore, de calcium, de magnésium ; une augmentation de la diurèse aqueuse et de la kaliurie en a été la conséquence obligée (PULLMAN, 1967).

DEBIT CARDIAQUE	T.A.	RESISTANCES PERIPHERIQUES	DEBIT CORONAIRE	CONSOMMATION O2 du MYOCARDE	AUTEURS	DISPOSITIF
↗		↘	↗ 31 %	↗ 29 %	PARMLEY	10 humains (5 mg)
	↘		↗ 2a	↗	[illegible]	coeur isolé [illegible] / kg
	↘			↗	ROWE	Chien norma.
↗	↘	↘			BOWER	Chien choqué
↗ 25		↘			WAREMBOURG	Humains
↗		↘			MURTAG	29 humains (2 à 5 mg)
↗ 13 %					WILLIAMS	13 humains (3 à 5 mg)
0	0	0	0		GREENBERG	11 humains (15 à 45 ug / kg)
↗		↘		↗	WESTLIE	10 humains (50 ug / kg)
↗			↗	↗	MARSIGLIA	coeur isolé
			↗	↗	GOLDSCHLAGER	25 humains (4,5 mg)
			↗		BOURASSA	28 humains (5 mg)
	↗ ↘	↘			LEFEBVRE	Arrière train de chien
↗	↗ ↘	↘ 190 %	↗ 53 %		TIBBLIN	Chien (10 ug / kg)
	↘	↘			FERUGLIO	Humains (1,5 mg)
		↘			JENSEN	chien (1 mg)
↗			↗		AVENHAUS	Humains
↗	0				KATZ	chien : infarct. experim.
↗	0				HURWITZ	chien : bloc A.V. experim.
↗	↘	↘			PAPPAS	chien : (1 mg)
↗	↗	↘			KATLOFF	chien infarct. experim.+ contro-pulsation
↗	↘	↘			LEFER	chien choqué (némorrag.)

TABLEAU II. ACTION HEMODYNAMIQUE DU GLUCAGON.

II. FACTEURS DE SECRETION DU GLUCAGON ENDOGENE.

A. Etude analytique.

On sait depuis quelques années que de multiples facteurs de sécrétion interviennent physiologiquement ou dans des conditions cliniques ou expérimentales pour faire sécréter du glucagon endogène. Plusieurs de ces facteurs sont réunis dans les conditions de choc ou de maladie grave où précisément on prescrit du glucagon exogène. Nous envisagerons différents facteurs avant de les regrouper de façon synthétique et logique et d'envisager le retentissement éventuel d'une hypersécrétion prolongée de glucagon endogène (ou d'une administration excessive de glucagon exogène) sur l'évolution générale de l'organisme.

1°) L'hypoglycémie est le facteur de sécrétion du glucagon le plus logiquement prévisible et le plus anciennement connu. Expérimentalement, l'injection de 1/10 é d'unité d'insuline par kg de poids, par voie veineuse, induit une élévation progressive en 30 à 60 minutes du glucagon, qui triple sa valeur basale (de 100 à 300 picogrammes par millilitre de plasma).

2°) L'altération aiguë ou chronique de l'utilisation du glucose :

L'altération du métabolisme du glucase, telle qu'elle est réalisée par le diabète sucré (carence en insuline) ou telle qu'on peut la reproduire expérimentalement par certains bloquants du métabolisme du glucose (2 desoxyglucose) a sur la sécrétion de glucagon, les mêmes effets que l'hypoglycémie : dans le coma diabétique une hyperglucagonémie considérable a été retrouvée avant traitement ; elle décroit progressivement sous insulinothérapie. Dans le diabète non cétosique en situation banale, la glucagonémie est également franchement supérieure à la normale ; de même la

réactivité des cellules ALPHA 2 à certains stimuli codifiés est chez les diabètiques, supérieure à celle des sujets normaux. Il en est ainsi par exemple, de la réactivité à la perfusion d'arginine. Le diabète expérimentalement réalisé chez l'animal par injection de sérum anti-insuline, ou l'injection d'alloxane, ou l'injection de streptosotocyne induit également une hypersécrétion de glucagon.

L'administration d'un agent bloquant le métabolisme du glucose associe une élévation du glucose dans le plasma à une diminution de son utilisation cellulaire : les effets sur la glucagonurie sont identiques à ceux d'une hypoglycémie.

3°) Diminution aiguë des acides gras libres :

Les acides gras libres sont, après le glucose, l'un des principaux carburants énergétiques de l'organisme. Il a pu être démontré qu'une diminution aiguë des acides gras libres dans le plasma (induite par exemple par l'administration d'acide mitotinique), augmente la sécrétion de glucagon. Au contraire, une forte élévation des acides gras libres (induite par exemple par l'administration d'une émulsion de triglycérides associés à de l'insuline), diminue la sécrétion du glucagon.

Ainsi, la diminution du taux de l'un ou l'autre des principaux carburants énergétiques stimule la sécrétion de glucagon. L'élévation de leur concentration a un effet opposé.

4°) Effets des amino-acides :

L'élévation des amino-acides dans le plasma, qu'elle soit réalisée par la simple injection d'un repas de viande, ou par la perfusion intraveineuse d'un amino-acide (arginine ou alanine en particulier) entraîne une hypersécrétion de glucagon. L'infusion de 25 gr de chlorydrate d'arginine en 30 minutes chez l'homme, cons-

titue un véritable test d'exploration fonctionnelle de la sécrétion de glucagon. Lorsqu'on avale un repas carné, la stimulation des cellules Alpha 2 est assurée à la fois directement par l'élévation de l'aminoacidémie d'origine digestive et en même temps, indirectement par le fait que la digestion de la viande fait sécréter de la pancréozymine elle-même facteur de stimulation des cellules Alpha 2. Il est plus intéressant pour le réanimateur de noter que dans certaines situations pathologiques ou une hyper-aminoacidémie aiguë est réalisée, il y a aussi une hypersécrétion de glucagon ; il en est ainsi en particulier dans les brûlures étendues et au cours des interventions graves. Il en est de même dans le coma diabètique acido-cétosique où il y a une hyper-aminoacidémie, conséquence de la carence insulinique.

5°) Influence des neurotransmetteurs : Noradrénaline et Acétylcholine.

Expérimentalement, l'adjonction de noradrénaline stimule puissamment la sécrétion de glucagon, que ce soit chez l'animal entier, ou dans des dispositifs in vitro (test pancréas isolé, perfusé, par exemple).

L'administration d'acétylcholine de même stimule puissamment la sécrétion de glucagon au moins dans les dispositifs in vitro tels que le pancréas isolé, perfusé.

Ces expériences avec les neurotransmetteurs in vitro, suggéraient fortement que la sécrétion des cellules Alpha 2 est également influencée physiologiquement par les neurotransmetteurs : effectivement chez le chien normal, anesthésié, la stimulation des filets nerveux sympathiques entourant les artères pancréatiques entraîne une hypersécrétion de glucagon en même temps qu'une diminution de la sécrétion d'insuline. Il s'agit là d'un dispositif expérimental vrai dont les conditions paraîssent très proches de ce qui est réalisé en pathologie lors de certaines agressions sévères.

Les centres nerveux commandant cette régulation sympathique de la sécrétion de glucagon, paraîssent se situer dans l'hypothalamus : FROHMAN et BERNARDIS, par stimulation expérimentale du noyau hypothalamique ventro-médian chez le rat induit une hypersécrétion aiguë de glucagon et une dépression de la sécrétion d'insuline ; il y a en même temps une hyperglycémie, hyperglycémie et pic de sécrétion du glucagon ne sont pas abolis par la surrénalectomie, ce qui montre bien qu'il s'agit d'une stimulation par voie nerveuse et non par libération dans le sang de noradrénaline par exemple.

B. Regroupement synthétique des facteurs de sécrétion du glucose:

Il apparaît par conséquent que l'on peut regrouper de façon assez synthétique les situations physiologiques et les situations pathologiques où une hypersécrétion de glucagon intervient.

1°) Dans les situations de besoin aigu en carburants :

Une hypoglycémie ou un besoin accru en glucose sont réalisés non seulement expérimentalement par l'injection d'insuline, mais aussi dans la vie physiologique normale par l'exercice musculaire intense, par le jeûne; il en est de même à la naissance : la section du cordon ombilical est suivi au moins chez le nouveau-né humain, le rat nouveau-né et le lapin nouveau-né, d'une hypersécrétion aiguë de glucagon. La réactivité de la cellule Alpha 2 apparaît dans ces situations de besoin aigu en carburants énergétiques au moins aussi grande que la réactivité de la cortico-surrénale à libérer du cortisol ou la réactivité de la nudullo-surrénale à libérer des catécholamines. Il s'agit d'une réaction d'adaptation heureuse et logique puisque le glucagon, par son activité glycogénolytique et son pouvoir gluconéogénétique plus grand à concentration moléculaire comparable que ceux des catécholamines, va permettre dans ces situations, un accroissement du débit hépatique en glucose.

Dans le diabète, et en particulier dans les décompensations aiguës du diabète, malgré l'hyperglycémie extracellulaire et l'inondation habituelle en acides gras libres qui est associée à cette hyperglycémie, c'est aussi une carence aiguë en carburants qui est de fait présente pour les cellules : l'hypersécrétion de glucagon est donc ici aussi logique et elle est tout à fait comparable aux hypersécrétions de cortisol, de catécholamines, d'hormones somatotropes qui ont été constatées dans ces situations.

2°) Les agressions aiguës et les situations cataboliques aiguës.

Lorsque une hypersécrétion de glucagon est retrouvée chez les brûlés graves, dans les maladies infectieuses sévères, chez les opérés ou aussitôt après une pancréatite aiguë hémorragique, il peut exister une altération de l'utilisation cellulaire du glucagon. Toutefois, on ne peut plus parler ici d'une carence aiguë en carburant énergétique, mais plutôt d'agression sévère relativement spécifique. Il est probable que l'hypersécrétion de glucagon qui est induite dans ces situations, est alors commandée par l'ébranlement du système sympathique et éventuellement par l'hypersécrétion de catécholamines. Dans certainesde ces situations au moins, une hyper-amino-acidémie s'ajoute encore à l'ébranlement sympathique et adrénergique pour stimuler la sécrétion de glucagon.

3°) Sécrétion aminogénique de glucagon et alimentation carnée.

La signification de l'intense réactivité des cellules Alpha 2 à l'arginine reste un des éléments les plus frappants et encore relativement mystérieux de cette physiologie. La réactivité des cellules Alpha 2 aux amino-acides peut se comprendre tout au moins dans une situation physiologique quotidienne : l'alimentation carnée. En effet, après l'ingestion de viande, il est nécessaire, pour éviter le gaspillage des substrats énergétiques, que l'organis-

me convertisse rapidement une partie des amino-acides ingérés en glucose au niveau du foie ; ce glucose étant ultérieurement converti en glycogène dans le foie et le muscle ou en triglycérides dans le tissu adipeux. La gluconéogénèse hépatique, stimulée par l'ingestion carnée est de fait stimulée tout d'abord simplement par l'élévation des amino-acides dans le sang portal. Mais elle est stimulée encore plus puissamment par la sécrétion de glucagon consécutive à l'hyper-amino-acidémie. On ne peut pas dire à ce niveau, que le glucagon se comporte comme une hormone catabolique, mais plutôt comme une hormone de conversion des amino-acides en un autre type de réserve.

C. Cette sécrétion est-elle efficace ?

Le temps n'est plus où l'on pouvait se demander si le glucagon était une hormone et si cette hormone intervenait effectivement dans la vie quotidienne. Il est actuellement parfaitement démontré que la sécrétion de glucagon intervient dans la régulation minute par minute, de la glycémie et vraisemblablement aussi de l'amino-acidémie. Ceci est démontré en particulier par les hyperglycémies sévères qui surviennent en cas d'insuffisance sécrétoire de glucagon chez l'homme, en cas d'abolition expérimentale aiguë de la sécrétion de glucagon chez le rat. Mais l'hypersécrétion de glucagon déclenchée et entretenue par une maladie sévère a-t-elle un retentissement pathologique effectif ou n'est-elle qu'un épiphénomène parmi les très nombreux éléments de la maladie ?

Pour répondre à cette question, certains investigateurs ont administré quotidiennement du glucagon à des sujets diabètiques équilibrés de façon à réaliser des concentrations plasmatiques en glucagon comparables à celles de sujets soumis à une agression sévère : on a alors assisté à une élévation très forte de l'azoturie témoin du catabolisme protéique, et à un amaigrissement de plusieurs kilos (HUNGER, 1973). Tirant argument d'expériences de ce type, CAHILL a insisté sur le rôle non négligeable et parfois déterminant

joué par l'hypersécrétion chronique de glucagon chez les malades graves : le catabolisme protéique réalisé par cette hypersécrétion induit un affaiblissement musculaire progressif portant en particulier sur les muscles respiratoires ; or comme le fait remarquer CAHILL, une façon de mourir relativement fréquente chez les malades graves quels qu'ils soient, est la bronchopneumonie par insuffisance respiratoire et insuffisance de la toux.

Aussi, la physiopathologie de la sécrétion du glucagon rappelle de plus en plus la physiopathologie des hormones corticoïdes dans les agressions aiguës : l'hypersécrétion aiguë de ces hormones (et éventuellement l'administration à doses pharmacologiques de la même hormone) a des effets à court terme heureux puisque assurant une meilleure alimentation du métabolisme cellulaire en carburants énergétiques. Toutefois, cet effet bénéfique à court terme expose, si l'hypersécrétion (ou l'administration exogène) se prolonge, aux conséquences néfastes d'un catabolisme protéique excessif.

UTILISATION DES PROPRIETES HYPERGLYCEMIANTES ET GLYCOGENOLYTIQUES

A. Le glucagon dans les hypoglycémies.

De très loin, l'indication de choix du glucagon est la survenue d'une hypoglycémie insulinique sérieuse chez un malade diabètique insulino-traité : lorsque celui-ci ne peut être réalimenté par la bouche en raison d'un trismus serré, ou à cause de l'altération profonde de la conscience, exposant au risque de fausse route vers la trachée ; ou enfin, lorsque l'agitation extrême du patient, ou des veines peu apparentes, rendent difficile l'injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique. Dans tous ces cas, l'injection de 1 mg de glucagon par voie intramusculaire ou sous-cutanée élève la glycémie et restaure en 10 à 15 minutes un niveau de conscience suffisant. Il faut profiter de ce réveil pour faire absorber au malade une boisson sucrée, ou le faire manger, car l'élévation de la glycémie induite par le glucagon n'est que transitoire. L'injection de glucagon peut être répétée aussi souvent que les hypoglycémies surviennent : le glucagon est atoxique et peu cher (toutefois la répétition des hypoglycémies chez un tel malade témoignerait d'une carence d'éducation diabètologique ou d'une insuffisante compréhension, auxquelles il faut remédier si l'on veut règler le problème de fond).

Moins exposé au risque de bris que les volumineuses ampoules de sérum glucosé hypertonique, le flacon de glucagon en poudre peut être gardé à température ambiante, aussi bien dans la trousse d'urgence du praticien qu'au domicile du patient ou sur le lieu de travail de celui-ci ; une ampoule de 1 ml de solvant stérile

l'accompagne dans son emballage. En milieu diabètologique, tous les patients insulino-traités se voient prescrire une ampoule de 2 mg de glucagon l'emploi en est expliqué à la famille ou l'entourage du patient, l'un des films éducatifs mis au point par les Associations Françaises et Belges de diabètiques est consacré à cette application du glucagon en cas d'hypoglycémies.

Hors des hypoglycémies insuliniques, du diabètique traité, le glucagon peut être moins efficace : en cas d'hypoglycémie alcoolique par exemple, la réponse hyperglycémique au glucagon est réduite ou nulle. Le glucagon n'est de même qu'un palliatif très transitoire en cas d'hypoglycémie spontanée de cause organique (adénome langerhansien, tumeur du foie, etc...) ; ce sont là des indications du diazoxide ou de la streptozotocine.

B. Le glucagon dans les glycogénoses.

Certaines glycogénoses de l'enfant sont améliorées par l'injection quotidienne au long cours, de glucagon : l'amélioration de la glycémie, la réduction de l'hépatomégalie, ont pu ainsi être obtenues dans certains types de glycogénoses. Des préparations d'action prolongée (glucagon-zinc, glucagon protamine-zinc) ont été proposées et sont disponibles, encore que l'effet retard du glucagon-zinc et du glucagon-zinc-protamine soit notoirement moins prolongé que l'est le cas par exemple, pour les insulines-protamines-zinc.

Les glycogénoses sont peu fréquentes ; de plus l'emploi de glucagon dans les glucogénoses infantiles doit être précédé d'une identification précise du déficit enzymatique : en cas de déficit en glucose 6 phosphatase (maladie de Von Gierke) l'injection de glucagon induit non l'hyperglycémie espérée, mais une hyperlactacidémie avec acidose métabolique parfois sérieuse (acidose lactique provoquée).

C. Utilisation du glucagon dans les hyperglycémies néonatales:

Une glycémie basse s'observe physiologiquement chez le nouveau-né normal, aux alentours de 0,40 g/e à la naissance. Le nouveau-né de mère diabètique et le nouveau-né prématuré hypotrophique présentent souvent des hypoglycémies beaucoup plus profondes et prolongées. Des glycémies inférieures à 0,010 ont pu être observées chez des nouveau-nés de mère diabètique, en particulier lorsque la glycémie de la mère avait été démesurément élevée pendant l'intervention césarienne par une perfusion de glucose. Il est actuellement démontré que l'hyperglycémie chez la mère diabètique induit une hypersécrétion d'insuline et une biosynthèse accrue d'insuline chez son foetus. Dans ces situations, l'hypoglycémie à la naissance coïncide avec l'existence d'un stock de glycogène hépatique supérieur à la normale : l'administration de glucagon est, dans ces cas, remarquablement efficace pour remonter le niveau de la glycémie. Ce traitement est de pratique habituelle en milieu de réanimation néonatologique. Cette technique permet parfois d'éviter l'administration de sérum glucosé hypertonique par voie veineuse, toujours délicate chez le nouveau-né puisqu'elle implique habituellement un cathétérisme de la veine ombilicale qui n'est pas anodin. Le glucagon au contraire est dans ce cas efficace après simple injection par voie-sous-cutanée.

LE GLUCAGON EN REANIMATION

I. TENTATIVE THERAPEUTIQUE EN REANIMATION CARDIOVASCULAIRE :

Les divers essais d'utilisation du glucagon en réanimation cardiovasculaire concernent essentiellement les reprises circulatoires après intervention à coeur ouvert sous circuit extracorporel, les chocs cardiogéniques de l'infarctus du myocarde et certaines insuffisances ventriculaires gauches subaiguës. Les intoxications par la digitaline, les Béta bloquants et la quinidine constituent également une indication au moins théorique.

A. Les reprises de circulation après circuit extracorporel :

Dans les suites de la chirurgie cardiaque, une dépression de la contractilité myocardique est assez fréquente, ainsi que des complications rythmiques. PARMLEY et MATLOFF chez 16 malades. VAUGHAN et Coll. dans 25 observations. RATTI et Coll. chez 20 opérés, en utilisant des doses de l'ordre de 5 mg/malade (variant de 3 à 10 mg) ont obtenu assez régulièrement dans les 24 heures suivant l'intervention, une augmentation du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, sans augmentation de la pression veineuse centrale ni de la pression dans l'oreillette gauche (Tableau III).

B. Le choc cardiogénique après infarctus du myocarde :

Le tableau IV rassemble les résultats de quelques publications portant au total sur 102 patients atteints le plus souvent d'infarctus du myocarde récent avec hypotension artérielle sévère : un résultat favorable mais transitoire (jugé sur l'élévation tempo-

AUTEURS	CASNISTIQUE	DOSE	RESULTATS
PARMLEY, 1969	16 cas	M = 16 mg / sujet	↗ Débit, T.A., fréquence ↘ P.C.V. dans les poumons. 24 heures.
RATTI, 1970	20 cas	6 - 10 mg / u	↗ Débit (non signif.) Résistances périphériques non modifiées ↘ Troubles du rythme
VAUGHIAN, 1970	25 cas	3 - 10 mg	↗ Débit, T.A., fréquence ↘ P.C.V.
LINHARDT	1 cas		↗ T.A.

Conclusion :

Effet net sur les myocardes déprimés après C.E.C. sans avoir les troubles rythmiques des adrénergiques.

Note : P.C.V. = pression veineuse centrale, C.E.C = circulation extracorporelle.

TABLEAU III : GLUCAGON ET SUITES DE CHIRURGIE CARDIAQUE (après C.E.C.)

AUTEURS		CAS	DOSE	RESULTATS FAVORABLES
WILCKEN	1969	6	2,5 à 7 mg	sur T.A. et diurèse
EDDY	1969	6 infarctus	1 à 3 mg	+ 5/6 (et troubles rythm. ↘)
LETAC	1969	4 infarctus		
PERRELET	1970	6 : 3 infarct. 3 asystolés		+ 3/6
ROBERT	1970	31 (infarctus et asystolés chroniques)	5 mg puis 2 mg/µ	0 sur asystolie, + sur infarct. ↘ des troubles rythmiques)
AMTORP	1971	11 chocs de causes variées	1 mg X 3	+ mais temporaire (décès 7/11)
HERMAN	1971	17 chocs de causes variées	1 mg / µ - 30 µ	+ 9/17
DIAMOND	1971	10 infarctus	70 µ / kg	+ 7/10
DERANEY	1971	1	2 mg / µ	+
VANDER	1970	16	4 mg / µ	+ 12/16
KONES	1970	19	8 à 5 mg / µ	+ 2/19

TABLEAU IV. GLUCAGON ET CHOC CARDIOGENIQUE

relle et la reprise de diurèse) est signalé dans la moitié environ des cas ; un effet antiarythmique net est signalé par l'un des groupes (ROBERT, 1970).

L'absence de trouble rythmique induit par la drogue elle-même et la diminution des résistances périphériques, sont, par rapport à l'isopropy ladrénaline, deux avantages soulignés par tous les groupes.

Toutefois, il paraît impossible de dire si l'utilisation du glucagon a spécifiquement modifié le pronostic global, et en particulier le pourcentage de mortalité dans les différents groupes étudiés.

C. Dans l'insuffisance cardiaque subaiguë et chronique :

Le glucagon a été administré avec des succès divers à certains insuffisants cardiaques devenus réfractaires aux digitaliques et aux salidiurétiques. Il a paru susceptible dans certains cas, d'induire une diurèse sodée, de franchir un cap en réduisant plus particulièrement les troubles rythmiques paroxystiques des sujets intensément digitalisés. Les résultats paraîssent satisfaisants, surtout dans le cas du premier épisode d'insuffisance ventriculaire gauche (maisici lestraitements plus traditionnels sont également très efficace) et chez les sujets surdosés en digitaline (Tableau V). Dans des cas de myocardite diphtérique, de bons résultats ont été observés.

D. Les intoxications par les Béta bloquants :

Ces agents, appliqués au traitement de la douleur angineuse et dans certaines arythmies, peuvent provoquer chez les sujets en insuffisance cardiaque latente, des dilatations cardiaques et des ralentissements de la conduction auriculo-ventriculaire.

Ces troubles ne sont pas toujours corrigés par la digitaline, encore moins par les drogues B-adrénergiques elles-mêmes : le glucagon constitue, au moins du point de vue théorique, une indication idéale de ces complications car ses effets inotrope et chronotrope positifs ne sont pas influencés par les B- bloquants (BICKEL, 1970).

II. LE GLUCAGON EN REANIMATION HORS DU DOMAINE CARDIOLOGIQUE.

1) Glucagon et ostéopathies hypercalcémiantes :

L'action du glucagon sur le métabolisme calcique se rapproche de celle de la thyrocalcitonine (et pourrait peut-être s'exercer par son intermédiaire) ; aussi le glucagon a-t-il été proposé dans le traitement des hypercalcémies aiguës et en particulier celles de la maladie de Paget (LONDON, 1971) : une chute de la calcémie, de la phosphatase alcaline, et une diminution de l'hydroxyprolinurie qui a été observée chez 4 malades pagétiques, suggèrent que le glucagon pourrait être utilisé dans cette affection : il s'agit là d'études préliminaires.

2) Dans la pancréatite aiguë hémorragique :

L'effet négatif exercé, tout au moins dans des conditions expérimentales, par le glucagon sur les sécrétions enzymatiques, a conduit à son utilisation dans la pancréatite aiguë hémorragique (KNIGHT 1971, OTTENJANN 1971).

III. INCIDENTS ET ACCIDENTS DES TRAITEMENTS PAR LE GLUCAGON.

1) Des nausées sont assez régulièrement induites par l'emploi de fortes doses de glucagon. Cet effet est sans doute à rapprocher de l'action négative exercée sur le tonus et la motricité digestifs par le glucagon. Elles apparaîssent en règle générale lorsqu'on dépasse, en administration intraveineuse rapide une dose de 3 mg.

AUTEURS	CASNISTIQUE	DOSES	EFFETS POSITIFS GLOBAUX	ELEVATION DE LA T.A.	RESULTATS		TROUBLES RYTHMIQUES
					DIURESE		
VANDER	16 i,c, de causes variées	4 mg / ju	+ 12/16	+ 15/16	↘ 11/16	↗ 14/16	↘ 4/16
BROGAN	4 i.c. réfract.	2 à 4 mg/ju	+ 4/4	0	inchangée	+ 4/4	
VANDERPACK	16	1 à 16 mg	+ 16	+ 16	↘ 16	↗ 16/16	
WILLKEN	+	2 à 7 mg	+				
NORD	18	1 à 4 mg / ju	+	ns	ns	↗ 18	
KONES	19	3 à 5 mg / ju	+ 2/19	0		0	
AMSTERDAM	10 (1° épisode)	50 ug / kg		ns	ns	ns	
GREENBERG	11 valvulopathies	15 à 45 ug/kg	0	0	inchangée	0	
WILLIAMS	3		1/3				

Conclusion : Effets inconstants
Nets surtout sur première attaque aiguë
Effet anti-extrasystolique sur coeur digitalisé

TABLEAU V. LE GLUCAGON DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

2) Une hypocoagulabilité accrue chez les patients traités par la Warfarine a été signalée par KOLH-WESER (1970) ; ceci reproduit chez l'homme des constatations expérimentales faites chez le cobaye.

3) Une hypokaliémie aux alentours de 3 mEq/e apparaît chez 25% des patients après emploi de fortes doses de glucagon : elle est vraisemblablement en rapport avec le transfert endo-cellulaire de potassium causé par l'insulinosécrétion, elle-même induite par le glucagon. Cette hypokaliémie n'a pas paru jusqu'ici favoriser les troubles rythmiques chez les patients digitalisés.

4) Une poussée hypertensive est induite chez les malades porteurs d'un phéochromocytome : ceci doit conduire à la prudence dans l'emploi du glucagon chez les sujets hypertendus sans cause connue.

5) Des images histologiques de microthromboses hyalines dans le lit vasculaire pulmonaire ont été décrites chez l'homme et chez l'animal : les thrombi, de diamètre 100 à 400 sont constitués d'une substance hyaline bi-réfringente paraîssant indentique aux gels fibrillaires observés in vitro lorsque du glucagon est mis en condition favorisant la gélification.

Les troubles qui n'apparaissent qu'à des doses de 4 à 10 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme ont paru sans traduction hémodynamique ou même clinique ; leur signification précise n'est pas connue. Cette observation doit malgré tout rendre circonspect quant à l'emploi de doses massives de glucagon.

6) Des anomalies électrocardiographiques évoquant une ischémie myocardique :

Des sous-décalages du segment ST avec inversion de l'onde T ont été observés chez le chien après instillation intracoronarienne directe de glucagon. Chez un malade humain, le sous-déca-

lage de ST avec inversion de T a été observé avec une élévation de la lacticodéshydrogénase (KONES 1970). Il est difficile de dire si ces anomalies constatées dans un seul cas humain étaient en rapport avec l'administration de glucagon ou avec la maladie causale.

7) Potentialisation d'hypoglycémie sulfamidée :

Chez plusieurs sujets diabètiques recevant à doses excessives des sulfamides hypoglycémiants, l'adjonction supplémentaire de glucagon a paru potentialiser son action insulinosécrétoire, l'insulinosécrétion et l'hypoglycémie induites par le sulfamide (MARRI, SAMOLS et MARKS 1968).

8) Glucagon et gravidité :

L'administration de doses fortes (0,5 à 2 mg/animal) et répétée sur des rates gestants, a induit une diminution de poids du placenta et des foetus : cet effet paraît une conséquence de l'activation du catabolisme protidique induite par le glucagon (Tableau VI). Enfin, l'induction d'un diabète sucré par le glucagon s'est avérée très difficile chez l'animal, elle n'a pas été observée chez l'homme.

TABLEAU VI

GLUCAGON : EFFETS SECONDAIRES ET TOXIQUES

Mineurs et fréquents :
Nausées. Ballonnement abdominal Hypokaliémie (25 % des sujets à 3 mEq/e)
Sérieux :
Effet anticoagulant de la Warfarine accru Microthromboses hyaline intrapulmonaires (très fortes doses)
A paru aggraver l'hypoglycémie des sulfamides à doses toxiques. Douleur angineuse (1 cas) et anomalies E.C.G. de type ischémique (1 cas).

IV. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION ET DE CONSERVATION.

La dose de 50 /ug/kg de poids par voie veineuse, en injection rapide, est celle qui a le plus régulièrement donné des effets physiologiques chez l'animal et chez l'homme. La brièveté de l'action du glucagon (la demi-vie est de moins de 10 mns et les principaux effets sont dissipés en 30 mns) a conduit à la répétition de doses très fortes ou à la pratique de perfusions prolongées.

Après une période de grandes difficultés dans la préparation du glucagon (il fallait alors 20.000 boeufs ou 84.000 porcs pour en obtenir 1 gr), les améliorations des procédés d'extraction ont rendu à nouveau possible une utilisation de doses relativement élevées dans les indications cardiologiques et extracardiologiques. La synthèse du glucagon, synthèse totale effectuée par WUNSCH en laboratoire, n'est pas passée au stade industriel.

Le glucagon possède une action brève ; il a une demi-vie d'environ 10 mns.

Le glucagon présenté en poudre lyophilisée, se conserve sous cette forme plus de 4 ans à + 4°C. Le changement de couleur de la poudre lyophilisée (qui normalement est blanche) peut être un indice de début d'inactivation.

Après dissolution, la solution aqueuse obtenue garde ses propriétés biologiques pendant environ 15 jours dans les conditions de conservation idéales, soit à + 4°C.

Un schéma de prescription, véritable épreuve thérapeutique au glucagon a été proposé (BICKEL, 1970) sous forme d'une injection intraveineuse lente de 3 à 5 mg (pour un adulte de 60 kgs), suivie d'une perfusion lente de sérum glucosé isotonique à raison de 2 à 5 mg/heure pendant quelques heures et parfois quelques jours,

sous contrôle régulier de la kaliémie et de la glycémie.

Les préparations de glucagon retard actuellement étudiées uniquement à titre expérimental (glucagon-zinc, glucagon-protamine-zinc) sont peu efficaces et de résorption irrégulière : elles ne peuvent dispenser, dans l'immédiat, de l'usage de perfusions intraveineuses lentes de glucagon.

C O N C L U S I O N S

L'usage extensif du glucagon à fortes doses a été récemment prouvé dans certaines conditions de réanimation. Cet emploi nous paraît excessif et doit être limité à des indications précises.

En effet, il ressort de l'analyse de nombreux travaux que le glucagon à fortes doses n'est que peu ou pas efficace dans les asystolies réfractaires aux autres traitements, de même que dans les états de choc sévère lorsque les autres traitements du choc ont échoué.

Par contre, il a en réanimation cardiovasculaire, des indications précises et que l'on peut actuellement codifier.

- Les intoxications par les agents bloqueurs des Béta-récepteurs, par la digitaline, par la quinidine : dans ces cas, les effets inotrope et chronotrope positifs de cette hormone sont maintenus, et il n'y a pas de risque de troubles rythmiques aigus comme par exemple avec les dérivés des catécholamines.

- Une autre indication où le glucagon paraît utile en réanimation cardiaque est le choc cardiogénique après infarctus du myocarde : il paraît raisonnable dans ces cas de proposer "une épreuve au glucagon" sous forme d'une perfusion intraveineuse lente de 5 mg de glucagon dans 500 ml de sérum glucosé étalée sur 4 à 6 heures. Dans cette situation, une contre-indication doit être connue: si, parmi les anticoagulants, le malade reçoit de la Warfarine (Coumadine), il faut savoir que le glucagon potentialise l'effet anticoagulant.

- Enfin, dans les reprises circulatoires difficiles, après circulation extracorporelle, le glucagon peut jouer un rôle d'appoint.

A la relative rareté des indications du glucagon en réanimation C.V. s'oppose son utilisation quasi quotidienne et son efficacité constatée pour le traitement des hypoglycémies aiguës insuliniques.

B I B L I O G R A P H I E

I. Pour la physiologie du Glucagon : Les références peuvent être retrouvées dans :
GLUCAGON Moleculen Physiology-Clinical and Therapeutic Implications. Edited by Pierre T. Lefebvre and Roger H. Unger. Pergamon Press.

II. Le Glucagon en réanimation : Les références sont tirées de :
Le Glucagon en réanimation par R. ASSAN, J. BOUCHET, M. DEROT. "Problèmes de Réanimation" (7è série, Tome 1.).

- AMTORP (O), CHRISTIANSEN (E), WENNEVOLD (A).
Kardiogent shock of svaer hypotension ned akut myokardieninfark behand. lit med Glukagon. Ugeskr. Laeg. 1971, 861-870.

- AVENHAUS (H), LUDERITZ (B), STRAVER (B.E.), BOLTE (H.D.), RIECKER (G)
Kardiale Wirkungen von Glucagon. Dtsch. Med. Wschr. 1971, 702-707.

- BERNARD (S), DUCHESNE (G), HERMAN (B)
Utilisation du Glucagon en perfusion continue dans le traitement des états de choc. Presse med. 1971, 79, 267-270.

- BICKEL (G) Le rôle du Glucagon en thérapeutique cardiovasculaire
Med. Hygiène 1970, 28, 1-6.

- BOURASSA (M.G.), EIBAR (J), CAMPEAU (L).
Effects of glucagon on myocardial metabolism in patients with an without coronary artery disease. Circulation 1970, 62, 53-60.

- BOWER (M.G.), OKUDE (S.), JOLLEY (W.B.), SMITH (L.L)
Hemodynamic effects of glucagon following hemorrhagic and endotoxin shock in the dog. Arch. Surg. 1970, 101, 411-415.

- BROGAN (E), KOZONIS (M.C), OVERY (D.C.)
Glucagon therapy in heart failure.
Lancet 1969, 482-484.

- COH (K.E), AGMON (J.), CAMBLE (O.W)
The effect of glucagon on arrhythmias due to digitalis toxicity. Amer.J. Cardiol. 1970, 25, 683-689.

- DIAMOND (G), FORRESTIER (J), DANZIG (R), PARMLEY (W.W.) , SWANN (J.C)
Acute myocardial infarction in man. Comparative hemodynamic effects of norepinephrine and glucagon.
Amer. J. Cardiol. 1971, 27, 612-616.

- DOLGIN (M) Treatment of Cardiac failure with glucagon.
Amer. Heart J. 1970, 79, 843-844.

- ENTMANN (M.L), LEVEY (G.S), EPSTEIN (S.E)
Mechanism of Action of epinephrine and glucagon on the canine heart. Evidence for increase in sarcotabular calcium stores medicaled by cyclic 3' , 5' AMP.
Circulat. Res. 1969, 25, 429-438.

- EPSTEIN (S.E)
Adenylcyclage and Myocardial contractility.
Ann. Inter. Med. 1970, 72, 561-578.

- GLICK (G), PARMLEY (W.W), WECHSLER (A.S), SONNENBLICK (E.H)
Glucagon : its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistance of its inotropic action despite beta. reception blokade with propanolol.
Circulat. Res. 1968, 22, 789-799.

- GOLD (H.K), PRINDLE (K.H), LEVEY (G.S), EPSTEIN (S.E)
Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylcyclage. J. clin. Invest. 1970, 49, 999-1006.

- GOLDSCHLAGER (N), ROBIN (E), COWAN (C.M), LEB (G), BING (R.J)
The effect of glucagon on the coronary circulation in man. Circulation, 1969, 11, 829-837.

- GREENBERG (B.H), TSAKIRIS (A.S), MOFFITT (E.A), FRYE (R.L)
The hemodynamic an metabolic effects of glucagon in patients with chronic valvular disease.
Mago clinic. Proc. 1970, 45, 132-139.

- HAYAT (R), CHICHE (P)
Le glucagon en cardiologie coeur. Med. Int. 1970, 9, 95-102.

- KAINDL (F), KUHN (P), OGRIS-KAUTEK (E), PFEIFFER (G), PILGER-STORFER (H.W),SCHATZ (H)
Aloiso concorelli LXX aebatis annum conficienti, 345-356.

- KAINDL (F), KUHN (P), OGRIS-KAUTEK (E), SCHATZ (H)
Glucagoneffeckt am menschlichen Herzen. Internationalen Donan-Symposinus über diabetes mellitus, Wien, 1969.

- KNIGHT (M.J), CONDON (J.R), SMITH (R)
Possible use of glucagon in the treatment of pancreatitis. Brit. Med. J. 1971, 2, 440-442.

- KONES (R.J), PHILLIPS (J.H)
Glucagon in congestion heart failure. J. Circ. resp. Rel. Syst. 1971, 59, 392-397.

- KONES (R.J), PHILLIPS (J.H)
Glucagon : present status in cardiovascular disease. Clin. Pharm. Therap. 1971, 12, 427-444.

- LARAIA (P.J), CRAIG (R.J), REDDY (W.J)
Effect on adenosine 3,5 monophosphate in the rat heart. Amer. J. Physiol. 1968, 215, 968-970.

- LEVEY (G.S), EPSTEIN (S.E)
Activation of adenyl-cyclage by glucagon in cat and human heart. Circulat. Res. 1969, 24, 151-156.

- LUCCHESI (B.R), STUTZ (D.R), WINFIELD (R)
Cardiac actions of glucagon.
Circulat. Res. 1969, 25, 183-190.

- MAIR (T.W), NAYLER (W.G)
Coronary vascular effects of glucagon in the isolated dog heart. Circulat. Res. 1970, 26, 29-34.

- MANCHESTER (J.H), PARMLEY (W.W), MATLOFF (J.M), LEIDKE (A.J), LARAIA (P.J) HERMAN (M.V), SONNENBLICK (E.H), GORLIN (R).
Effects of glucagon on myocardial oxygen consumtion and coronary blood flow in man and dog. Circulat. 1970, 61, 579-588.

- MARSIGLIA (J.C), MOREYRA (E), LARDANI (H), CINGOLANI (H.E)
Glucagon : its effects upon myocardial oxygen consumtion. Europ. J. pharm. 1970, 265-270.

- MATLOFF (J.M)
Hemodynamic effects of glucagon and intraaortic counterpulsation in canine myocardial infarction.
Amer. J. cardiol. 1970, 25, 675-682.

- MAYER (S.E), NAMM (D.H), RICE (L)
Effect of glucagon on cyclic 3' 5' AMP phosphorylase activity and contractility of heart muscle of the rat.
Circulat. Res. 1970, 26, 225-233.

- MURAD (F), VAUGHN (M)
Effect of glucagon on rat heart adenyl-cyclage.
Biodem. Pharm. 1969, 18, 1053-1059.

- MURTAGH (J.G), BINNEON (P.E), LAL (S), HUTSCHINSON (K.J) FLETCHER E.
Haemodynamic effects of glucagon.
Brit. Heart. 1970, 32, 307-315.

- PARMLEY (W.W), MATLOFF (J.M), SONNENBLICK (E.H)
Hemodynamics effects of glucagon in patients following prosthetic valve replacement.
Circulation, 1969, 34, 163-167.

- PARMLEY (W.W)
The role of glucagon in cardiac therapy.
New. Engl. J. Med. 1971, 285, 801-802.

- PARMLEY (W.W), SONNENBLICK (E)
The role of glucagon in cardiac therapy.
Amer. J. Med. Sci. 1969, 258, 224-229.

- PERRELE (C), FRIEDMANN(M), AEPLI (R)
Glucagon et choc cardiogène. Suisse Med. 1970, 1-8.

- RATTI (R), ROTHLIN (M), SENNING (A)
Action du glucagon sur l'hémodynamique immédiatement après une opération sur le coeur.
Schweiz. Med. Wschr. 1970, 100, 1-8.

- ROBERT (M), HUMAIR (L)
Effet cardiotonique du glucagon. Etude clinique et indications thérapeutiques. Schweitz. med. Wschr. 1970, 100, 1345-1352.

- ROWE (G.G) Systemic and coronary effects of glucagon. Amer. J. Cardiol. 1970, 671-674.

- SHEDDE (W.K)
Intraverious Glucagon. Brit. Med. J. 1971, 805.

- SIEGEL (M), LEVINE (M.J), MACCONN(R), DELGUERCIO (L.R)
The effect of glucagon infusion on cardiovascular function in the critically ill. Surg. Gynec. Obstr. 1970, 131, 505-515.

- SPILKER (B)
Comparison of the inotropic response to glucagon, onabaïn and noradrenaline. Brit.J. Pharm. 1970,40, 382-395.

- STEINER (C), WIT (A.L), DAMATO (A)
Effects of glucagon on atrioventricular conduction and ventricular automaticity in dogs. Circulat. Res. 1969, 24, 167-177.

- TIBBLIN (S), KOCH (N.G), SCHENK (W.G)
Splanclinic hemodynamic responses to glucagon. Ach. Surg. 1970, 100, 84-89.

- TIBBLIN (S), KOCH (N.G), SCHENK (W.G)
Dissociation of the hyperglycemie and vascular effects of glucagon.
Surgery. 1970, 67, 816-825.

- VANDER (C.R), REYNOLDS (E.W)
Clinical evaluation of glucagon by continious infusion in the treatment of low cardiac out put states.
Amer. Heart. J. 1970, 79, 481-487.

- VAUGHN (C.C), WARNER (H.R), NELSON (M)
Cardiovascular effects of glucagon following cardiac surgery.
Surgery 1970, 67, 204-211.

- WILLIAMS (J.F)
Glucagon and the cardiovascular system.
Ann. Intern. Mes. 1969, 71, 419-423.

- WILLIAMS (J.F) CHILDRESS (R.H), CHIP (J.N), BORDER (J.F)
Hemodynamic effects of glucagon in patients with heart disease.
Circulation, 1969, 34, 38-47.

Vu, le Président de thèse

Mr. le Professeur VIC-DUPONT

Vu, le Doyen de la Faculté

XAVIER BICHAT

Mr. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET